

С.В. Тарасенко¹,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой
хирургической стоматологии Института
стоматологии

И.С. Дыдыкина²,
к.м.н., секретарь диссертационного совета

Е.Н. Николаева³,
д.м.н., профессор, главный научный
сотрудник НИМСИ

В.Н. Царев³,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой
микробиологии, вирусологии,
иммунологии, директор НИМСИ

А.А. Макаревич¹,
аспирант кафедры хирургической
стоматологии Института стоматологии

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

² НИИР им. В.А. Насоновой РАМН

³ МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Значение дополнительных методов обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с ревматоидным артритом

Резюме. Ревматоидный артрит и болезни пародонта имеют важное медико-социальное значение. Хронический пародонтит часто сопутствует ревматоидным заболеваниям и имеет с ними общие патогенетические особенности, в связи с чем актуальным становится изучение аспектов совместного течения данных патологических состояний. Необходимо проводить оптимальную диагностику с применением дополнительных методов для адекватного лечения болезней пародонта при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хронический генерализованный пародонтит, минеральная плотность костной ткани, микробиологическое исследование

Summary. Rheumatoid arthritis and periodontal disease are of great medical and social importance. Chronic periodontitis often accompanies rheumatoid diseases and has common pathogenetic features with them, in connection with which it becomes important to study the aspects of the joint course of these pathological conditions. It is necessary to carry out optimal diagnosis using additional methods for adequate treatment of periodontal disease in rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic generalized arthritis, bone mineral density, microbiological examination

Согласно международным эпидемиологическим данным, в мире ревматоидным артритом (РА) страдают более 20 млн человек [6]. Оценка распространенности РА, проведенная в рамках исследования «Глобальное бремя болезней 2010», выявила ее на уровне 0,24–0,35% для женщин и 0,13% для мужчин. Наибольшая распространенность, стандартизованная по возрасту, наблюдается в Австралии — 0,46%, Западной Европе и Северной Америке — по 0,44%, а наименьшая, по 0,16%, — в Восточной и Юго-Восточной Азии, а также на Среднем Востоке и в Северной Африке.

Болезни пародонта представляют значимую медико-социальную проблему ввиду увеличения их распространенности в современной популяции и связанной с этим потерей зубов, нарушениями акта жевания и речи, ухудшением качества жизни и общего состояния организма. Поскольку хронический пародонтит часто сопутствует ревматоидным заболеваниям и имеет с ними общие патогенетические особенности, особенно актуальным становится изучение аспектов совместного течения этих патологических состояний. Особую роль в понимании взаимного влияния этих заболеваний может сыграть изучение клинических и лабораторно-инструментальных

характеристик пародонта, что поможет разработать конкретные лечебные и диагностические шаблоны, позволяющие определять тяжесть повреждения пародонта и проводить оптимальную диагностику и лечение болезней пародонта при РА.

Цель работы — совершенствование алгоритма диагностики и лечения стоматологических заболеваний у больных РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиническое, рентгенологическое и лабораторное обследование 44 больных РА (основная группа) и 30 пациентов без соматической патологии с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП; контрольная группа). В основной группе было 35 (80%) женщин и 9 (20%) мужчин, а их средний возраст составил $47,5 \pm 2,6$ года. В контрольную группу вошли 14 (47%) женщин и 16 (53%) мужчин при среднем возрасте $47,9 \pm 2,4$ года. Из литературы известно, что РА встречается в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособную группу 40–55 лет, а соотношение женщин к мужчинам равно 3:1.

Всем пациентам проводили денситометрию скелета — современный метод визуализации минерального состава костей, и микробиологическое исследование содержимого пародонтального кармана согласно новейшим рекомендациям — бактериологическое исследование в анаэробных условиях и ПЦР-диагностику для выявления маркерной ДНК пародонтопатогенных видов бактерий [3].

Основной характеристикой прочности костной ткани является костная масса, или ее эквивалент — минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Измерение МПКТ основано на разной поглощающей способности рентгеновского излучения мягкими тканями и костью и вычисляется в г/см². МПКТ достигает пика по завершении роста скелета примерно в 25 лет и более-менее постоянна до 50 лет у женщин и 65 лет у мужчин. Статистическое распределение МПКТ в популяции приближается к нормальному. Для сравнения индивидуально полученных значений в интересующем участке скелета используют T- и Z-критерии, которые выражаются в единицах среднеквадратичного отклонения от нормы (SD). T-критерий — это отклонение от пикового для популяции значения. Z-критерий вычисляется относительно возрастной нормы. Согласно ВОЗ, за норму принимается МПКТ в пределах ± 1 SD от пика, т.е. при $T > -1$, что характерно для 85% населения. Остеопения диагностируется при T от -1 до $-2,5$ (соответствует 15% популяции), а при $T < -2,5$ можно говорить об остеопорозе (0,6% популяции). В современном оборудовании эти значения вычисляются автоматически, и согласно рекомендациям ВОЗ, производители должны устанавливать референтные значения, характерные для конкретной популяции, так как они зависят как минимум от пола и расы. С возрастом значения T-критерия уменьшаются, а Z-критерия — индивидуальны.

Денситометрию проводили на мультиспиральном компьютерном томографе Aquilion One (Toshiba, Япония) на 640 срезов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Периартикулярный остеопороз — одно из наиболее ранних рентгенологических проявлений РА, а генерализованная потеря МПКТ отмечается в первые годы болезни у больных РА [5]. Нарушения метаболизма костной ткани при ревматических заболеваниях являются отражением хронического иммуновоспалительного процесса, который лежит в основе их патогенеза. Также большое значение имеет и противоречивая терапия, особенно длительное лечение глюкокортикоидами [4].

Таблица 1. Средние денситометрические показатели в зависимости от стадии РА

Показатель	Контрольная группа	Основная группа		
		РА I стадия	РА II стадия	РА III стадия
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ —L ₄)				
МПКТ, г/см ²	1,10±0,06	1,03±0,05	0,99±0,05	0,96±0,05
T	-0,40±0,02	-0,64±0,04	-0,86±0,03	-0,76±0,04
Z	0,013±0,001	-0,020±0,001	-0,070±0,004	-0,117±0,006
Шейка бедра слева				
МПКТ, г/см ²	0,99±0,05	0,95±0,05	0,96±0,04	0,86±0,04
T	-0,33±0,02	-0,54±0,03	-1,08±0,05	-1,77±0,04
Z	0,060±0,003	-0,160±0,008	-0,379±0,019	-1,243±0,012
Предплечье				
МПКТ, г/см ²	—	—	0,48±0,03	0,49±0,05
T	—	—	-1,50±0,03	-2,75±0,05
Z	—	—	0,300±0,008	-1,260±0,080

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты измерения МПКТ представлены в табл. 1. У всех пациентов с РА значения T-критерия ниже, чем в контрольной группе. Также видно снижение денситометрических показателей по мере утяжеления заболевания от I к III стадии. Распределение диагностических результатов в зависимости от стадии РА у пациентов основной группы отражено на рис. 1.

Анализ данных из табл. 2 показал, что у пациентов с РА при утяжелении пародонтита снижается МПКТ. При ХГП средней степени T-критерий для шейки бедра

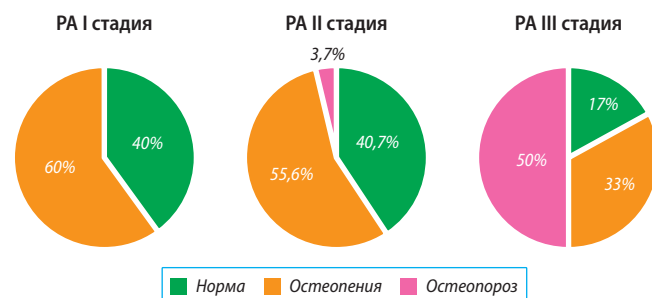


Рис. 1. Изменение МПКТ в зависимости от стадии РА

Таблица 2. Средние денситометрические показатели в зависимости от степени тяжести ХГП

Показатель	Степень тяжести ХГП					
	Легкая		Средняя		Тяжелая	
	РА	Контроль	РА	Контроль	РА	Контроль
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ —L ₄)						
МПКТ, г/см ²	1,038±0,052	1,010±0,060	0,979±0,049	1,141±0,057	0,929±0,046	1,033±0,052
T	-0,780±0,039	-0,417±0,021	-0,736±0,037	-0,325±0,016	-1,090±0,045	-0,550±0,028
Z	0,000±0,005	0,013±0,001	-0,097±0,005	0,075±0,004	-0,870±0,003	-0,100±0,010
Шейка бедра слева						
МПКТ, г/см ²	0,958±0,048	1,039±0,052	0,856±0,043	1,039±0,052	0,999±0,050	0,975±0,049
T	-0,360±0,018	-0,033±0,002	-1,087±0,054	-0,288±0,014	-1,500±0,025	-0,638±0,030
Z	0,000±0,005	0,367±0,018	-0,427±0,021	0,075±0,004	1,200±0,060	-0,200±0,010
Предплечье						
МПКТ, г/см ²	—	—	—	—	0,72±0,04	—
T	—	—	—	—	-2,46±0,06	—
Z	—	—	—	—	-1,73±0,06	—

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

указывает на остеопению, так же как и при ХГП тяжелой степени для поясницы и шейки бедра. Для предплечья при ХГП тяжелой степени определяется остеопороз.

Половые особенности денситометрии в группе пациентов с РА разнообразны. Между некоторыми параметрами (МПКТ поясницы и шейки бедра, Т-критерий для поясницы и Z-критерий для шейки бедра) достоверные отличия отсутствуют. У мужчин обнаружено достоверно

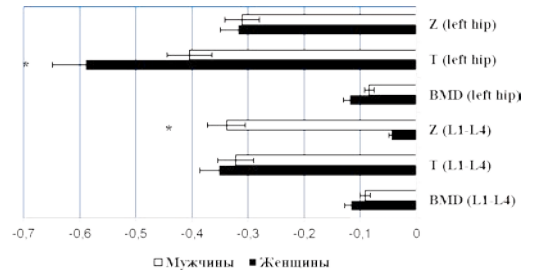


Рис. 2. Гендерные особенности денситометрических показателей в группе пациентов с РА (усл. ед.)

Таблица 3. Частота выделения микроорганизмов из пародонтальных карманов у пациентов с РА

Вид, род	Легкая степень ХГП (всего 19)			Средняя степень ХГП (всего 145)			Тяжелая степень ХГП (всего 13)		
	абс.	%	lg КОЕ/см ³	абс.	%	lg КОЕ/см ³	абс.	%	lg КОЕ/см ³
<i>Streptococcus spp.</i>	9	47,3	7,0	54	37,2	7,1	5	38,4	7,4
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	5,3	4,0	8	5,5				
<i>P. anaerobius</i>				9	6,2	7,7			
<i>Enterococcus spp.</i>	1	5,3	8,0	7	4,8	7,0	1	7,7	7,0
<i>Acinetobacter spp.</i>				1	0,7	6,3			
<i>Actinomyces spp.</i>				4	2,8	6,2			
<i>Corynebacterium spp.</i>				2	1,4	6,0			
<i>Haemophilus spp.</i>				1	0,7	8,0			
<i>Propionibacterium spp.</i>				1	0,7	2,0			
<i>Neisseria spp.</i>				3	2,1	6,6	1	7,7	5,3
<i>Micrococcus spp.</i>							1	7,7	6,0
<i>Enterobacter spp.</i>				5	3,4	6,6	2	15,4	7,6
<i>Klebsiella spp.</i>				1	0,7	7,0	1	7,7	6,0
<i>Fusobacterium spp.</i>				12	8,3	6,2			
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	1	5,3	5,0	5	3,4	6,3			
<i>P. intermedia</i>	2	10,5	5,0	9	6,2	6,3			
<i>P. gingivalis</i>				9	6,2	6,7			
<i>Candida spp.</i>	5	26,3	7,1	14	9,7	6,5	2	15,4	5,0

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 4. Частота выделения микроорганизмов из пародонтальных карманов в контрольной группе

Вид, род	Легкая степень ХГП (всего 29)			Средняя степень ХГП (всего 74)			Тяжелая степень ХГП (всего 32)		
	абс.	%	lg КОЕ/см ³	абс.	%	lg КОЕ/см ³	абс.	%	lg КОЕ/см ³
<i>Streptococcus spp.</i>	10	34,5	6,6	26	89,7	5,9	3	9,4	5,1
<i>S. epidermidis</i>	2	6,9	2,0	5	6,8	4,7	2	6,3	4,1
<i>Staphylococcus aureus</i>				3	4,1	2,2			
<i>Neisseria spp.</i>	4	13,8	5,8	1	1,4	2,8			
<i>Actinomyces spp.</i>	3	10,3	3,3	8	10,8	2,9	3	9,4	3,4
<i>Veilonella spp.</i>	3	10,3	3,1	3	4,1	4,0	2	6,3	3,7
<i>Enterobacter spp.</i>							1	3,1	3,0
<i>Corynebacterium spp.</i>				1	1,4	4,3			
<i>Lactobacillus spp.</i>	2	6,9	3,7						
<i>Enterococcus spp.</i>				1	1,4	7,0			
<i>Fusobacterium spp.</i>	1	3,4	2,6	11	14,9	3,6	7	21,9	5,0
<i>P. anaerobius</i>	1	3,4	3,0	2	2,7	5,5	2	6,3	4,0
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				2	2,7	2,8	3	9,4	5,1
<i>P. intermedia</i>				3	4,1	4,4	2	6,3	2,8
<i>T. forsythia</i>							1	3,1	3,3
<i>P. gingivalis</i>				1	1,4	3,3	4	12,5	4,0
<i>T. denticola</i>				2	12,5	3,3	1	3,1	4,7
<i>Candida spp.</i>	3	10,3	4,4	5	6,8	2,7	1	3,1	4,0

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$.

значимое снижение Z-критерия для поясницы, а у женщин — Т-критерия для шейки бедра, что согласуется с описанными в литературе половыми особенностями денситометрии при РА (рис. 2) [1, 2].

В ходе микробиологического исследования идентифицированы 26 микроорганизмов у больных РА и 32 — у пациентов контрольной группы. Для удобства представления сравнения некоторые микроорганизмы объединили по родовой принадлежности.

Анализ образцов содержимого пародонтальных карманов больных РА с ХГПЛС (легкая степень) показал наличие *Streptococcus spp.* в 47,3% случаев и *Candida spp.* в 26,3% случаев. При с ХГПСС (средняя степень) чаще всего, в 37,2% случаев, выделяли *Streptococcus spp.* При ХГПТС (тяжелая степень) чаще всего выделяли *Streptococcus spp.* (38,4%), *Enterobacter spp.* и *Candida spp.* (по 15,4%) и не характерную для полости рта *Klebsiella* в 7,7% случаев. Присутствие последней указывает на ослабление иммунитета. Наибольшее же разнообразие микрофлоры обнаружено у больных РА с ХГПСС (табл. 3).

Анализ результатов в контрольной группе позволяет отметить, что при ХГП по мере утяжеления процесса происходят изменения микробиоценоза содержимого пародонтальных карманов. Частота выделения *Fusobacterium spp.* растет от 3,4 до 21,9%, а концентрация от 10^3 до 10^5 . Также чаще, с 2,7 до 6,3%, выделяются *Peptostreptococcus anaerobius*. Пародонтопатогены не обнаруживались при ХГПЛС, при ХГПСС не выявлялись лишь *T. forsythia*, а при ХГПТС обнаружены все 5 пародонтопатогенов. Причем при нарастании воспалительно-деструктивных симптомов идет на спад частота обнаружения *Candida spp.* Примечательно часто, в 89,7% случаев, выделяли *Streptococcus spp.* при ХГПСС (табл. 4).

Существуют определенные сложности в культивировании некоторых микроорганизмов в лабораторных условиях, особенно это относится к анаэробам, к которым относится большинство пародонтопатогенов. В связи с этим дополнительно к классическому микробиологическому исследованию пациентов обеих групп проводили ПЦР-анализ, позволяющий идентифицировать микроорганизмы, оказывающие наиболее агрессивное действие на ткани пародонта: *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*.

Анализ видового состава биоценоза пародонтальных карманов на основе ПЦР-анализа показал, что у пациентов контрольной группы обнаружены все представители основных пародонтопатогенов (табл. 5). *A. actinomycetemcomitans* — неподвижная факультативно анаэробная коккобацилла, которая вырабатывает сильный лейкотоксин, разрушающий лейкоциты, моноциты и нейтрофилы, тем самым уничтожая факторы врожденного иммунного ответа. Она вызывает образование пор в клеточных мембранах и лизис клеток. Установлено, что у пациентов с РА *A. actinomycetemcomitans* встречается при ХГПДС в 1,8 раза чаще, а при ХГПСС — в 1,2 раза чаще, чем в контрольной группе. При ХГПТС различий не выявлено.

Облигатно-анаэробный пародонтопатогенный вид *P. gingivalis* обнаружен у всех пациентов с РА при ХГПДС и ХГПТС и в 77% случаев при ХГПСС против 67, 50 и 63% соответственно в контрольной группе. *T. denticola* — представитель анаэробных спирохет — также обнаружен у всех пациентов с РА при утяжелении деструктивного процесса в тканях пародонта, что в 2,6 раза больше по сравнению с группой без соматической патологии.

Из диаграммы на рис. 3 видно, что два пародонтопатогена, *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, чаще встречаются у пациентов с РА независимо от степени тяжести пародонтита, а у пациентов без соматической патологии 5 микроорганизмов имеют тенденцию к равномерному распределению в группе. Также установлено, что у пациентов с РА в 29,5% встречалась ассоциация *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, в 6,8% к комплексу присоединяется *T. denticola*. В контрольной группе ассоциация из 3 микроорганизмов встретилась в 3,3%

Таблица 5. Частота (в %) выделения пародонтопатогенов в основной (РА) и контрольной (К) группах при ПЦР-анализе

Степень тяжести ХГП	<i>P. intermedia</i>		<i>T. forsythia</i>		<i>T. denticola</i>		<i>A. actinomycetemcomitans</i>		<i>P. gingivalis</i>	
	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К
Легкая	20±1	67±3	40±2	83±4	40±2	67±3	60±3	33±2	100±5	67±3
Средняя	5,7±0,3	44±2	31±2	38±2	20±1	63±3	63±3	50±3	77±4	50±3
Тяжелая	0	63±3	0	75±4	100±5	38±2	50±3	50±3	100±5	63±3

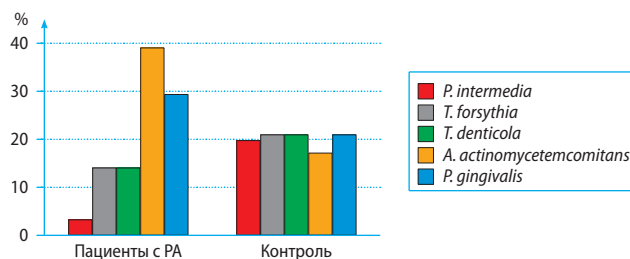


Рис. 3. Встречаемость пародонтопатогенов в исследуемых группах

случаев. Именно наличие в пародонтальных карманах ассоциаций *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* приводит к быстрому и злокачественному течению ХГП.

ВЫВОДЫ

У всех пациентов с РА более низкие, чем в контрольной группе, показатели Т-критерия в различных областях. Также по мере роста степени активности заболевания снижаются денситометрические показатели.

Наше исследование показало значительное преобладание частоты встречаемости и количества основных пародонтопатогенов — *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *Candida spp.* в содержимом пародонтальных карманов больных РА по сравнению с пациентами с ХГП без соматической патологии. При снижении иммунной реактивности организма (тяжесть основного заболевания, применение лекарственных препаратов и др.) возрастает этиологическая роль условно-патогенных возбудителей, чаще всего — вирусно-бактериальных и грибковых ассоциаций.

Таким образом, дополнительные методы обследования играют важную роль в диагностике хронического пародонтита и РА, также важны показатели микробиологических исследований и МПКТ в динамике как критерий эффективности проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гончар Г.А. Гендерные особенности течения ревматоидного артрита. — *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2013; 2 (10): 75—9.
2. Гринин В.М., Скворцова А.А. Клинические особенности течения хронического периодонтита у больных ревматоидным артритом. — *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* — 2012; 1: 104—6.
3. Царев В.Н., Ипполитов Е.В. Воспалительные заболевания пародонта. — В кн.: Лабинская А.С., Волина Е.Г., Костюкова Н.Н. (ред.) Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты. — М.: Бином, 2014. — С. 224—229.
4. Camacho P.M., Miller P.D. Osteoporosis: a guide for clinicians. — Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. — Pp. 81—106.
5. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. — *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (11): 3381—90.
6. The World health report: 2004 : Changing history. — Geneva: WHO, 2004. — 169 p.